Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Marburg/L.
Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Experimentelle Beiträge zur Frage der Beziehungen des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels zum endokrinen System.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg/L.

vorgelegt von

Georg Frölich

Zahnarzt aus Marburg.

Marburg a. d. Lahn.

1932.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg am 21. 4. 32
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Herr Professor Dr. Schwenkenbecher.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt bei Michael Laßleben, Dissertations-Druckerei, Kallmünz.

Dem Andenken meiner Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555603_0145

A. Einleitung.

Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel ist seit langer Zeit ein Gebiet eifriger Forschung gewesen, aber trotz dieser zahlreichen Untersuchungen, die besonders in den letzten Jahrzehnten neue Erkenntnisse gebracht und neue Wege gewiesen haben, konnte bisher noch keine genügende Klärung hinsichtlich der Herkunft des Kreatins und Kreatinins geschaffen werden. Man stellte die mannigfaltigsten Ursachen und Einflüsse auf die Ausscheidung des Kreatins und Kreatinins fest. So wiesen im Sommer 1931 Beumer und Fasold erneut auf einen Zusammenhang des Kreatin-Kreatininstoffwechsels mit den innersekretorischen Drüsen hin, ja sie glaubten sogar an Hand zweier Fälle einen Haupteinfluß der Geschlechtsdrüsen auf alimentär zugeführtes Kreatin beweisen zu können. Es war daher von besonderem Interesse die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn hinsichtlich einer Beeinflussung durch innersekretorische Drüsen zu untersuchen, und hierdurch einmal schon bekannte Resultate nachzuprüfen, zum anderen sie weiter auszubauen und zu vervollständigen.

Das Kreatin, seit 1835 durch Chevreul bekannt, und das Kreatinin, im Jahre 1844 durch Pettenkofer im Harn entdeckt, sind normale Körperbestandteile und ihrer Struktur nach Abkömmlinge des Eiweißes, Das Kreatinin findet sich stets im menschlichen Harn, ja es ist sogar unter den stickstoffhaltigen Harnbestandteilen nach dem Harnstoff der reichlichste.

Das Harnkreatinin stammt zum Teil aus der Nahrung, besonders dem Fleisch und Fleischextrakt. Diesen Teil bezeichnet man als exogenes Kreatinin. Das endogene Kreatinin entstammt vermutlich dem im Gewebe gebildeten Kreatin. Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin soll im Körper ziemlich leicht von statten gehen und zwar nach der Ansicht von Gottlieb und Stangassinger in Leber und Niere.

Die Kreatininausscheidung ist für jeden einzelnen Menschen außerordentlich gleichmäßig und zeigt nur geringe Schwankungen. Sie steht nach Folin in Beziehung zur Größe der aktiven Protoplasmamasse. Beim normalen Erwachsenen werden bei gemischter Kost nach Folin, Steudel, af Klercker innerhalb 24 Stunden etwa 1,70—2,50 g endogenes Kreatinin ausgeschieden, bei Frauen, Kindern und alten Menschen findet sich eine geringere Ausscheidung.

Das Kreatin, nach Liebig ein typisches intermediäres Produkt, kommt in Spuren überall im Organismus vor, ist aber zu etwa 98% in der Muskulatur enthalten. Seine Herkunft ist nicht bekannt. Neuere Untersuchungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß das Kreatin ein Stoffwechselprodukt ist, das mit der Tätigkeit der Muskulatur im engsten Zusammenhang steht.

C.A Pekelharing glaubt, daß die Muskelleistung an sich nicht eine Steigerung des Muskelkreatins und der Kreatininausscheidung bedingt, sondern daß hierfür nur der Muskeltonus von ausschlaggebender Bedeutung ist. Er fand bei jeder Verstärkung des Tonus eine vermehrte Kreatinbildung im Muskel. Diese Ansicht Pekelharings ist aber sehr umstritten und noch keineswegs sicher bewiesen.

Von sehr großer Bedeutung ist die Entdeckung von G. und G. P. Eggleton, G. H. Fiske und G. Subbarow, daß der Muskel Kreatinphosphorsäure ‹Phosphagen› enthält. Die Kreatinphosphorsäure wird während der Arbeitsleistung des Muskels aufgespalten und in der Ruhezeit wieder aufgebaut. Mit diesem Phosphagenzerfall und Wiederaufbau hängt wahrscheinlich die endogene Kreatininausscheidung zusammen.

Im Gegensatz zum Kreatinin ist Kreatin im Harn des gesunden erwachsenen Mannes nicht vorhanden. Da im Blut die Kreatinkonzentration eine viel höhere ist als die des Kreatinins, so nimmt Neubauer in den Nieren Mechanismen an, die den Übertritt des Kreatins aus dem Blut verhindern, solange der Gehalt des Blutes an Kreatin eine gewisse Grenze nicht überschreitet. Diese Grenze bezeichnet er als »Nierenschwelle«. Diese Fähigkeit der Nierenzellen scheint individuell sehr verschieden zu sein.

Während das Kreatinin, dem scheinbar keine hemmenden Einflüsse von Seiten der Nieren für den Übertritt in den Harn entgegenstehen, täglich wie ein wertloses Endprodukt des Stoffwechsels ausgeschieden wird, scheint das Kreatin als Zwischenprodukt im Stoffwechsel des Körpers noch eine bedeutende Rolle zu spielen, ja sogar nach Folins Anschauung als Nahrungsstoff zu fungieren.

Diese Ansichten dürften für den erwachsenen Mann unter normalen Verhältnissen zutreffen. Dagegen hat man bei Kindern regelmäßig Kreatin im Harn gefunden, ferner sehr häufig bei Frauen und zuletzt auch bei verschiedenen Krankheiten. Infolge des steten Vorhandenseins von Kreatin im Harn spricht man daher beim Kinde von einer physiologischen Kreatinurie, dagegen bezeichnet man die Kreatinurie beim erwachsenen Mann als etwas Pathologisches. Die Frage nach den Ursachen des Auftretens von Kreatin im Harn ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, aber trotz aller Forschungen ist es bisher noch nicht gelungen, zu einer einheitlichen Auffassung und Klärung zu gelangen.

Was die exogene Kreatin-Kreatininausscheidung angeht, so ist sichergestellt, daß eingeführtes Kreatinin bei Menschen mit gesunden Nieren zum größten Teil, nämlich zu etwa 80—90 %, ziemlich schnell im Harn wieder erscheint. Die Beobachtungen über eingeführtes Kreatin weichen dagegen erheblich von einander ab. So glauben Twort und Mellanby, daß eventuell die Art der Zuführung von Kreatin eine Rolle spielen könnte, da sie in vitro eine zerstörende Wirkung der Darmbakterien auf das Kreatin gefunden hatten. Ob in vivo diese Annahme zutrifft ist zweifelhaft, denn von vielen Autoren wurden nur ganz geringe Unter-

schiede nach peroraler oder parenteraler Kreatinzufuhr beobachtet. Folin fand im Selbstversuch, daß bei einer Stärke-Sahnendiät von 6 g peroral zugeführtem Kreatins etwa 1 g, bei einer eiweißreichen Kost von 5 g etwa 3 g und bei einer zweiten Untersuchung etwa 2 g wieder im Harn erschienen, während die Kreatininausscheidung unverändert blieb. Über weit höhere Werte berichten Hahn und Schäfer nach peroraler und intravenöser Eingabe von 3—5 g Kreatin. Im Versuch am Menschen konnten sie 20—53%, am Kaninchen nach subkutaner Injektion sogar 52—98% des zugeführten Kreatins im Harn wieder nachweisen. Ähnliche Beobachtungen machte af Klercker, der 24—89% von dem zugeführten Kreatin im Harn wiederfand. Von einer 18—26%igen Ausscheidung berichten Hahn und Meyer nach peroraler Zufuhr. Diese stellten auch Versuche an Kaninchen an, bei denen nach 24 bezw. 48 Stunden quantitativ wieder alles parenteral einverleibte Kreatin ausgeschieden war. Eine ähnlich reiche Ausscheidung gibt Bollmann an, der Hunden Kreatin injizierte. Steinitz und Steinfeld beobachteten an einem Patienten mit Dermatomyositis nach peroraler Verabreichung von 1 g Kreatin in drei Versuchen eine erhebliche Kreatinurie. Bei der ersten Zufuhr wurden in den ersten beiden Tagen 50% des zugeführten Kreatins im Harn wieder ausgeschieden, bei der zweiten Belastung innerhalb zwei Tagen etwa 75% und bei der dritten Verabreichung 55%. Außerdem zeigte die Kreatininausscheidung bei der ersten und dritten Belastung mit Kreatin eine deutliche Vermehrung. Sie weisen ebenfalls darauf hin, daß die Ausscheidungsverhältnisse peroral verabreichten Kreatins beim gesunden Menschen noch keineswegs geklärt sind.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Beobachtungen von van Hoogenhuyze, Chanutin und Benedikt und Osterberg, die nur wenig Kreatin nach peroraler Verabreichung wiederfanden, dafür aber eine mehr oder weniger hohe Steigerung der Kreatininausscheidung feststellten, die innerhalb einiger Wochen ein Maximum erreichte und nach Aufhören der Kreatindarreichung allmählich wieder auf den Wert der Vorperiode absank. Hiermit übereinstimmend führt Meißner an, daß er im Tierversuch nach Zufuhr reinen Kreatins oder grosser Fleischmengen alles eingeführte Kreatin als Kreatinin wiederfand. Auch Bürger glaubt, daß ein beträchtlicher Teil des im Fleisch enthaltenen Kreatins als Kreatinin vom Gesunden ausgeschieden wird. Er stellte bei entsprechenden Untersuchungen eine vorübergehende Hyperkreatininurie fest, der eine kompensatorische Verminderung der Kreatininausscheidung folgte. Ferner beobachtete Eimer beim Menschen nach reichlicher Kreatinzufuhr, die mittels großer peroraler Fleischzufuhr geschah, kein Kreatin im Harn, aber eine erhebliche Steigerung des Gesamtkreatinins.

Da diese Beobachtungen so abweichend von einander ausfielen, versuchte man sich Klarheit über die Ursachen zu verschaffen. Aber auch hier kam man wieder zu den differentesten Resultaten. So stellte man neben dem Einfluß des Alters und des Geschlechtes auch Beziehungen

zu den endokrinen Organen fest. Beumer fand, daß parenteral zugeführtes Kreatin nur bei Säuglingen und Kindern bis zum 13ten- nach anderen Autoren bis zum 15ten-Lebensjahr quantitativ im Harn erscheint, während der Erwachsene das Kreatin nicht wieder ausscheidet. Beumer vermutet daher eine Abhängigkeit der Kreatinausscheidung vom endokrinen Apparat, der während der Pubertät eine so grundlegende Umstellung erfährt. Schenk glaubt hinsichtlich der kindlichen Kreatinurie annehmen zu müssen, daß die Thymusdrüse einen Einfluß ausübt, da gerade zur Zeit der physiologischen Involution dieser Drüse bei Kindern das Kreatin im Harn schwindet. Macciota fand nach Thymusexstirpation bei jungen Tieren zuerst ein Ansteigen des Blutkreatinspiegels, nach einiger Zeit aber ein völliges Verschwinden des Kreatins aus Blut und Harn. In diesem Zusammenhang dürfte auch eine Beobachtung Leefmanns interessieren, der bei einer jungen Hündin nach intravenöser Kreatinzufuhr eine deutliche Kreatin-mehrausscheidung feststellte, während bei alten Tieren nur eine geringe Vermehrung zu bemerken war.

Einen weiteren Beweis für eine Abhängigkeit des Kreatinabbaues von der Geschlechtsreife glaubt Beumer gefunden zu haben in zwei Fällen, die bereits früher kurze Erwähnung fanden. Er konnte bei einem fünf-jährigen Knaben mit epiphysärer Makrogenitosomia praecox, bei dem die sekundären Geschlechtsmerkmale frühzeitig entwickelt, die Testes aber noch infantil waren, beobachten, daß 500 mg intravenös zugeführten Kreatins restlos wieder mit dem Harn ausgeschieden wurden, während bei einem frühreifen achtjährigem Mädchen mit voll ausgeprägten sekundären Ge-schlechtsmerkmalen und Menstruation das Kreatin vollkommen ohne Ein-fluß auf die Kreatin-Kreatininausscheidung blieb und nach seiner Ansicht im Organismus verbrannt wurde. Über ähnliche Resultate berichtet Remen, der bei sechs Erwachsenen nach intravenöser Kreatinzufuhr, außer bei einer Person, kein oder nur wenig mehr Kreatin als in der Vorperiode im Harn fand, dagegen bei Greisen und Menschen mit anormaler Geschlechts-funktion eine erhebliche Mehrausscheidung an Kreatin bemerkte. Beumer und Remen kommen daher zu der Ansicht, daß die Fähigkeit exogenes Kreatin abzubauen, eine spezifische Eigenschaft des geschlechtsreifen Organis-mus sei, und daß die Geschlechtsdrüse einen regulatorischen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel ausübt.

Weiterhin bestätigen die Ergebnisse anderer Forscher mehr oder weniger einen Einfluß innersekretorischer Organe. So wurden von Krause und Kramer bei der Kreatinurie erwachsener Frauen Beziehungen zur Menstruationsperiode und zur Schwangerschaft festgestellt, bei der doch sicher gleichzeitig wesentliche Umstellungen der inneren Sekretion stattfinden. Read fand bei Eunuchen eine beträchtliche Zunahme des Harnkreatins und- kreatinins. Auch McNeal berichtet über Kreatinurie bei Männern mit Störungen des Sexualapparates, besonders nach Kastration und bei Hodenmißbildung.

Da bei der Basedowschen Krankheit und Hyperthyreose meist Kreatinurie auftritt, dürfte auch die Schilddrüsenfunktion von großer Bedeutung sein. Beumer, Iseke, Schenk und Eimer fanden auf perorale Schilddrüsen- oder Thyreoidintablettenverabreichung in der Regel eine erhebliche Vermehrung des Harnkreatinins neben dem sehr beachtenswerten Auftreten von Kreatin. Nach Takahasi und Schenk tritt an Hunden und Kaninchen nach Schilddrüsendarreichung eine Steigerung, nach operativer Entfernung der Schilddrüse eine Herabsetzung der Kreatin und Kreatininausscheidung ein. W. M. Boothby, der diese Befunde bestätigt, glaubt, daß es sich dabei nicht um eine vermehrte Kreatinbildung innerhalb des Organismus, sondern um eine Auswaschung von Muskelkreatin handelt.

Weiterhin scheint die Hypophyse eine Rolle zu spielen, so stellte Rauth bei Dystrophia adiposo-genitalis einen niedrigen Kreatininkoeffizienten fest, und nach Roux, Taillander sollen Hypophysenpräparate die Kreatin-Kreatininausscheidung steigern, letzteres wird aber von Beumer und Iseke verneint. Diese konnten nach Hypophysininjektionen keinen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel feststellen.

Hier möge nun noch eine Arbeit von Brentano Erwähnung finden. Dieser konnte bei Untersuchungen an Kaninchen einen bemerkenswerten Zusammenhang zwischen Kreatinurie und einem Glykogenschwund der Muskulatur feststellen. Nach Brentanos Ansicht ist die Kreatinurie das Zeichen einer Störung des Muskelkohlehydratstoffwechsels und zwar der Ausdruck einer Glykogenverarmung der Skelettmuskulatur.

Bei der Verschiedenheit der Versuchsergebnisse und Ansichten war es von großem Interesse, diesen Fragen der Beziehungen der Kreatin-Kreatininausscheidung zum endokrinen System in neuen Untersuchungen nachzugehen. So erschien es zunächst einmal notwendig, die Abhängigkeit des Kreatin-Kreatininstoffwechsels von dem verschiedenen Lebensalter des Menschen zu prüfen, um damit eventuell Beziehungen zu den Keimdrüsen klarzulegen. Zu unseren weiteren Untersuchungen wählten wir Patienten mit Störungen des Genitalapparates, der Hypophyse und der Schildrüse. Die Prüfung der Beeinflussung der Kreatin-Kreatininausscheidung durch perorale und intravenöse Kreatinverabreichung bei verschiedenem Geschlecht und Alter geschah in einer nächsten Versuchsserie. Zuletzt wurde im Versuch der Frage nachgegangen, wie weit eine Beeinflussung der Kreatin-Kreatininausscheidung durch Verabreichung von Schilddrüsen- und Ovarialpräparaten erreicht werden kann.

B. Versuchsmethodik.

Um die genaue quantitative Erfassung der gesamten Kreatin-Kreatininausscheidung zu gewährleisten, war die sorgfältige Sammlung der 24 stündigen Harnmenge unbedingtes Erfordernis. Dieser Harn wurde gemessen und das spezifische Gewicht festgestellt. Nur an den Tagen der Kreatinbelastung sammelten wir den Tagesurin in drei Portionen, nämlich zwei

6 stündigen und einer 12 stündigen. Öfters nahmen wir eine Untersuchung auf etwaiges Vorhandensein von Eiweiß, Zucker und Aceton vor, da bei Anwesenheit dieser Stoffe die Folin'sche Kreatininprobe beeinträchtigt wird. Die Bestimmung des präformierten und Gesamtkreatinins geschah nach der Folin'schen Originalmethode. Zur kolorimetrischen Bestimmung benutzten wir das Leitzsche Universal-Kolorimeter. Als Vergleichslösung diente eine 1/2 Normallösung von Kaliumbichromat. Zur Bestimmung des präformierten Kreatinins wurde 1 ccm Urin mit 1,5 ccm heißgesättigter 1,2%iger Pikrinsäure und 1/2 ccm 1/10 Natronlauge versetzt und umgeschüttelt. Nach 5 Minuten füllten wir diese Mischung mit Aqua dest. auf 50 ccm auf, kurze Zeit darauf wurde die kolorimetrische Ablesung vorgenommen. In der Regel nahmen wir 4—6 Ablesungen vor und nahmen hiervon den Mittelwert.

Um den Wert für das Gesamtkreatinin zu finden, d. h. um das im Harn enthaltene Kreatin in Kreatinin umzuwandeln, versetzten wir 10 ccm Urin mit 5 ccm Normalsalzsäure im Reagensglas und hielten diese Mischung 3 Stunden lang auf dem Wasserbad bei einer Temperatur von 80 Grad Celsius. Danach wurde mit 5 ccm Normalnatronlauge neutralisiert und bis zu 20 ccm mit Aqua dest. aufgefüllt. Von dieser Lösung behandelten wir 2 ccm in der für die Bestimmung des präformierten Kreatinins angegebenen Weise und untersuchten sie kolorimetrisch.

Die Menge des vorhandenen Kreatins wurde aus der Differenz zwischen dem gefundenen Wert für das präformierte Kreatinin und dem des Gesamtkreatinins und Multiplikation mit der Zahl 1,27 berechnet.

C. Versuchsergebnisse.

I. Die Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung im Harn

a. bei Jugendlichen.

Die ersten Untersuchungen wurden an drei jungen Mädchen im Alter von 9—15 Jahren vorgenommen. Jüngere Personen standen leider nicht zur Verfügung. Über weitere Versuchsergebnisse von etwa gleichaltrigen weiblichen und männlichen Personen wird später berichtet werden. (Tabelle 5a—c) Bei diesen Versuchen sollte in erster Linie nachgeforscht werden, wie sich der Kreatin-Kreatininstoffwechsel beim Jugendlichen verhält und ob hier eventuell eine Abhängigkeit von dem endokrinen Apparat, besonders den Keimdrüsen, nachweisbar ist.

Während unserer Untersuchungen war die Nahrung frei gewählt, d. h. es wurde kein besonderer Wert auf eine völlig kreatin- und kreatininfreie Kost gelegt. Da die Fleischmenge aber eine relativ geringe war und ein Maximum von 200 g pro Tag kaum erreichte, so dürfte diese Ernährung keine Rolle für die Kreatin-Kreatininausscheidung spielen. Berichten doch

bereits van Hoogenhuyze und Verploegh über eine nur geringe Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung von der Nahrung. Auch Eimer gelangt in seinen eingehenden Versuchen am Menschen zu der Feststellung, daß die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn beim Gesunden durch die übliche tägliche Fleischzufuhr von etwa 200 g pro Tag eine messbare Beeinflussung nicht erfährt. Erst eine erheblich gesteigerte Fleischnahrung läßt es zu einer vermehrten Kreatininausscheidung kommen.

Ob eine kreatin- und kreatininfreie Kost überhaupt möglich ist, ist zweifelhaft. Es ist zu beachten, daß nach Untersuchungen Sullivans das Kreatin auch im Pflanzenreich weit verbreitet ist. Es findet sich hauptsächlich in Getreide, Kartoffeln und einigen Erbsenarten. Wenngleich der Kreatin-Kreatiningehalt dieser Vegetabilien gering ist, so muß er doch beachtet werden. Aus diesen Erwägungen heraus haben wir auf eine bestimmte Kost verzichtet. In den meisten Versuchen war die Nahrung eine gemischte, nur in einigen Fällen wurde aus therapeutischen Gründen dem Patienten eine rein vegetabilische Diät gereicht.

In den Tabellen 1a—c sind die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe zusammengestellt. Neben den näheren Angaben über Größe, Gewicht, Alter findet sich ferner für jeden Tag die Urinmenge, das spezifische Gewicht und der Gehalt an Gesamtkreatinin und Kreatin angegeben. Nur in Tabelle 1c wurde auf eine tägliche Angabe dieser Befunde verzichtet, da die Harnuntersuchungen sehr lange Zeit (32 Tage) fortlaufend vorgenommen wurden. Die Anführung der einzelnen Tage bedeutete keinen Vorteil, sondern hätte die Übersicht gestört. Infolgedessen sind immer nur die Durchschnittswerte von je vier Untersuchungstagen angegeben worden.

Seit den Untersuchungen Bürgers und anderer Autoren wissen wir, daß enge Beziehungen zwischen der Muskelmasse des menschlichen Körpers und der Kreatininausscheidung bestehen. Um sich daher über dieses Verhältnis orientieren zu können, wurde auch der Kreatininkoeffizient in die Tabellen aufgenommen. Dieser Wert gibt die pro kg. Körpergewicht innerhalb eines Tages ausgeschiedene Menge von Gesamtkreatinin an. Der Kreatininkoeffizient soll bei normalen Individuen 18—35 mg betragen. Bei Frauen, Kindern und Greisen sind geringere Werte festgestellt worden.

Nach diesen einleitenden Worten kommen wir zur Besprechung der einzelnen Untersuchungsergebnisse.

Bei dem Mädchen E. H. wurde während vier Tagen und bei E. S. während drei Tagen die Kreatin-Kreatininausscheidung beobachtet. Besondere Beachtung wurde natürlich der Kreatinausscheidung geschenkt, die ja bei Kindern stets vorhanden und physiologisch sein soll. Bei unseren drei Versuchspersonen konnten wir das Vorhandensein von Kreatin im kindlichen Harn stets feststellen. Wir beschränkten uns daher auf eine kurze Versuchsperiode.

Erstaunlich ist in unserer Untersuchungsreihe die im Gegensatz zur 9 Jahre alten E. H. verhältnismäßig hohe Kreatinurie von täglich 152 mg bei der 15jährigen E. S., eine Feststellung, die dafür spricht, daß die von

Beumer angegebene Grenze von 13 Jahren etwas niedrig ist. In diesem Zusammenhang sei auch die Versuchsperson B. K. erwähnt, bei der sich sogar eine durchschnittliche Kreatinmenge von 280 mg findet. B. K. ist zwar erst 14 Jahre alt, infolgedessen könnte man die Kreatinurie als physiologisch bei ihr bezeichnen, aber im Gegensatz zu der ein Jahr älteren E. S. hatte sie schon zweimal menstruiert. Die tägliche Kreatininmenge der ersten beiden Kinder E. H. und E. S. und die Durchschnittswerte der ausgeschiedenen Kreatininmengen bei B. K. zeigen eine außerordentliche Gleichmäßigkeit. Der Kreatininkoffizient ist verhältnismässig hoch, aber doch innerhalb der normalen Variationsbreite.

b. bei alten Menschen.

Nach diesen Untersuchungen an Kindern war es für uns von Interesse, den Kreatin-Kreatininstoffwechsel bei alten Individuen zu prüfen, da wir hier ähnliche Verhältnisse der Kreatin-Kreatininausscheidung vermuteten wie bei ganz jungen Personen. Ein Vergleich dieser Altersstufen mit einander scheint berechtigt zu sein, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde. Finden wir doch im Alter ein allmähliches Nachlassen der Geschlechtsdrüsenfunktion, während beim Kinde die Keimdrüsen noch nicht voll entwickelt sind.

Die Tabellen 2a—e geben uns Aufschluß über die Ergebnisse dieser Versuchsreihen. Wir haben hier besonderen Wert darauf gelegt, solche Personen zu den Untersuchungen heranzuziehen, die deutliche Symtome des Seniums erkennen ließen und weniger Bedeutung einem besonders hohen Lebensalter beigemessen. Bei der 54 Jahre alten E. H., die seit 8 Jahren in die Menopause eingetreten ist, finden wir eine nur geringe Kreatinausscheidung. Sie beträgt täglich durchschnittlich 28 mg und ist im allgemeinen ziemlich gleichmäßig, nur an einem Tag erreichte sie das Doppelte der Durchschnittswerte.

Etwas höhere Kreatinwerte können wir bei E. G, feststellen, die seit 10 Jahren nicht mehr menstruiert und sich schon deshalb in einem weiteren Stadium der Rückentwicklung der Geschlechtsdrüsen befindet als die erste Versuchsperson. Eine weit reichlichere Kreatinurie, täglich 172 mg, weist M. W. auf, deren letzte Menstruation etwa 26 Jahre zurückliegt. Bei dieser V. P. wurden nur vier Tage in die Tabelle aufgenommen, da nach diesen vier Tagen Kreatin verabreicht wurde und die weiteren Daten in Tabelle 7c angegeben sind.

Bei der 75 Jahre alten E. O. läßt sich im Verhältnis zur vorhergehenden V. P. keine Steigerung der Kreatinurie feststellen. Diese ist gemessen am Körpergewicht sogar erheblich geringer. Trotz der recht differenten Urinmengen sind die Kreatininwerte an den auf einander folgenden Tagen bemerkenswert konstant. Die Kreatinwerte liegen hier vielleicht deshalb niedriger als bei der viel jüngeren V. P. M. W. und bei der um drei Jahre älteren Ch. T., weil Frau E. O. verhältnismässig sehr rüstig und frisch war, also wohl auch bezüglich der Funktion der innersekretorischen

Drüsen noch nicht entsprechend gealtert war. Bei Frau Ch. T. finden wir im Durchschnitt eine um etwa 30 mg höhere Kreatinausscheidung als bei der 12 Jahre jüngeren M. W. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen bei weiblichen alten Personen beobachteten wir, wie aus einer späteren Versuchsreihe ersichtlich ist, bei zwei Männern im Alter von 61 und 67 Jahren keine Kreatinurie.

Wenden wir uns nun weiter der Ausscheidung an Gesamtkreatinin bei diesen alten Individuen zu. Schon beim Vergleich der verschiedenen Zahlenreihen fallen uns hier die recht niedrigen Kreatininwerte bei allen V. P. auf. Um jedoch eine wirklich genaue Vorstellung von der gesamten Größe der Kreatininausscheidung zu bekommen, ist es notwendig nur den Kreatininkoeffizienten bei der Betrachtung heran zu ziehen. Unter jeder Tabelle findet sich der Mittelwert des Kreatininkoeffizienten aus der gesamten Untersuchungsperiode für jede einzelne V. P. Er beträgt für E. H. 15,6 mg, für E. G. 16,0 mg, für M. W. 10,8 mg, für E. O. 10,7 mg und für Ch. T. 15,9 mg. Alle diese Werte sind auch für eine Frau als recht niedrig zu bezeichnen. Da bei weiblichen Personen in der Regel ein Kreatininkoeffizient von 18 – 22 mg angenommen wird, dürften sich diese Werte bereits außerhalb der unteren Grenze des Normalen befinden.

c. bei Menschen mit Dysfunktion der Keimdrüsen.

In weiteren Untersuchungen stellten wir Beobachtungen an Patienten beiderlei Geschlechts an, die deutliche Genitalstörungen erkennen ließen.

Durch die Befunde bei diesen Personen hofften wir unsere früheren Annahmen hinsichtlich des Einflusses der Geschlechtsdrüsen auf die Entstehung einer Kreatinurie bestätigt zu finden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 3a—c zusammengestellt. Kurze Daten aus der Krankengeschichte jedes einzelnen Patienten sind angeführt. Aus den Aufzeichnungen läßt sich ohne weiteres eine sehr erhebliche Kreatinurie bei allen drei Personen feststellen. Finden wir doch Kreatinwerte von etwa 100—800 mg. Besonders auffallend ist die enorm hohe Kreatinausscheidung bei dem 20jährigen K. B., dessen Genitalapparat stark hypoplastisch ist.

Orientieren wir uns über die Werte der Gesamtkreatininausscheidung, so sehen wir äußerst hohe Kreatininkoeffizienten. Sie betragen für K. B. 26,2 mg, für L. V. 28 mg und für A. H. 41,6 mg. Die Kreatininausscheidung bei Frau L. V. könnte man vielleicht noch als normal bezeichnen, aber bei K. B. finden wir eine Steigerung des Harnkreatinins um etwa $^1/_5$ über die Variationsbreite und bei der V. P. A. H. liegt der Kreatininkoeffizient beinahe doppelt so hoch wie der Normalwert.

d. bei einer V. P. mit Dystrophia adiposo-genitalis.

Ein Patient mit Dystrophia adiposo-genitalis gab uns Gelegenheit, bei Hypophysenstörung den Kreatin-Kreatininstoffwechsel zu beobachten. Diese V. P. war von besonderem Interesse für unsere Untersuchungen, da bei ihr gleichzeitig noch andere endokrine Störungen in Erscheinung traten. Ließ doch die myxödemartige Beschaffenheit der Haut an eine Hypofunktion der Schilddrüse, der kleine Penis und die sehr kleinen Hoden neben einer Störung der Hypophyse an eine Dysfunktion der Keimdrüsen denken.

Orientieren wir uns über die Kreatininausscheidung, so können wir die Annahme Rauths, der bei Hypophysenstörung einen niedrigen Kreatininkoeffizienten feststellte, nicht ganz bestätigt finden. Der Kreatininkoeffizient von 22,7 mg liegt für den 79 kg schweren Patienten nur wenig unter dem Durchschnittswert. Auffallend ist am 12. 7. ein sehr hoher Tageskreatininwert von 2833 mg in der Tabelle. Da an diesem Tage aber bei dem Patienten ein Wasser- und Konzentrationsversuch angestellt wurde und die Urinmenge auf 3080 ccm, das Doppelte des Normalen, stieg, so ist hierin wahrscheinlich die Ursache zu suchen. Allerdings soll die Kreatininausscheidung im allgemeinen ganz unabhängig von der 24stündigen Harnmenge erfolgen. Es könnte sich bei diesem Befund also durchaus um eine für Hypophysenstörungen typische Erscheinung handeln.

Besondere Beachtung schenkten wir natürlich auch der Kreatinausscheidung. Bemerkenswert ist die sehr geringe, aber kontinuierliche Kreatinurie bei diesem Kranken.

II. Die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn nach peroraler und intravenöser Kreatinverabreichung bei verschiedenem Lebensalter.

Während die vorhergehenden Versuche uns über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel und seinen Zusammenhang mit dem innersekretorischen System im allgemeinen unterrichten sollten, wurden in weiteren Versuchsreihen die Beziehungen des Kreatin-Kreatinins mit dem endokrinen System mit einer besonderen Methodik geprüft. Wie schon früher erwähnt, bestehen gerade über die Verarbeitung und Ausscheidung des alimentär zugeführten Kreatins die differentesten Versuchsergebnisse. Nach neueren Arbeiten dürften diese allein damit eine Erklärung finden, daß je nach dem Entwicklungszustand der Keimdrüsen die parenterale oder perorale Kreatinverabreichung auf die Ausscheidung der Kreatinkörper mit dem Harn verschieden einwirkt.

Vor der Verabreichung von 500 mg Kreatin (Firma E. Merck, Darmstadt) wurde in einer Vorperiode von wenigen Tagen die normale Kreatin-Kreatininausscheidung jeder einzelnen V. P. bestimmt.

Da von Twort und Mellanby in vitro eine Beeinflussung des Kreatins durch Darmbakterien festgestellt worden war, stellten wir vergleichende Unter-

suchungen an, indem wir einmal den V. P. das Kreatin peroral und nach einem Intervall von mehreren Tagen die gleiche Menge intravenös zuführten.

Zur intravenösen Injektion wurden 0,5 g Kreatin in 20 ccm Aqua dest. sterilis. gelöst und so injiziert.

An dem Tage der Kreatinverabreichung sammelten wir den Urin in drei Portionen und zwar in je zwei zu 6 Stunden und einer zu 12 Stunden und untersuchten diese Teilportionen getrennt. Nach der Kreatinbelastung wurde die Harnkreatin-kreatininausscheidung der einzelnen V. P. noch längere Zeit in einer Nachperiode beobachtet.

a. bei Kindern.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an drei Kindern zeigen uns die Tabellen 5a – c. Um die Übersicht der Tabellen nicht zu beeinträchtigen, werden hier für die Vorperiode nur die Durchschnittswerte, dann nach der Kreatinbelastung genaustens die Tageswerte der folgenden 3 – 4 Tage, hierauf der Durchschnittswert der Nachperiode angegeben.

Bei allen drei Kindern können wir in der Vorperiode eine deutliche Kreatinurie feststellen, die entsprechend dem Alter dieser Personen als physiologisch anzusehen ist. Diese Befunde bilden damit eine weitere Ergänzung und Bestätigung der bereits oben besprochenen Kreatinurie bei Jugendlichen.

Betrachten wir nun die Beeinflussung der Kreatinausscheidung durch die verschiedene Kreatinverabreichung! Im wesentlichen können wir da die Feststellungen von Beumer, Harding, Gaebeler und Denis bestätigen. So zeigt das Kind H. R. nach peroraler Aufnahme von 500 mg Kreatin im Vergleich zu den Vortagen eine erhöhte Kreatinurie. Diese Ausscheidung findet allerdings erst am zweiten und dritten Tag danach statt, macht aber 60 % des eingenommenen Kreatins aus.

Das Harnkreatinin ist bei H. R. am Tage der Kreatinzufuhr um etwa 150 mg vermindert, steigt am folgenden Tage um 70 mg gegen die Vortage an und stellt sich in den kommenden Tagen wieder auf den Normalwert ein.

Bei A. W. erschienen die peroral eingenommenen 500 mg Kreatin quantitativ im Harn unverändert wieder, und zwar ist ihre Ausscheidung bereits nach 48 Stunden beendet. Außerdem ist hier eine erhöhte Kreatininausscheidung von mehreren Tagen zu beobachten.

Nachdem in der Nachperiode wieder gleichmäßige Werte erreicht waren, wurden bei A. W. 500 mg Kreatin intravenös injiziert. Nach dieser intravenösen Kreatinbelastung sehen wir neben einer vermehrten Kreatininausscheidung am ersten Tage eine erhöhte Kreatinausscheidung von 27 %, der am vierten Tage weitere 40 % folgen, sodaß insgesamt nur 67 % des Kreatins wieder im Harn erscheinen. In der Nachperiode findet sich allerdings ebenfalls eine geringe Erhöhung des Harnkreatins und -kreatinins.

Die dritte V. P. A. K. bringt am ersten Tage nach peroraler Aufnahme 60 % des zugeführten Kreatins im Harn zur Ausscheidung, nach intravenöser Injektion am ersten Tage 17 % und erst am vierten Tage weitere 50 %. Auch die Kreatininausscheidung zeigt unter Kreatinbelastung Veränderungen. So ist sie am ersten Tage besonders nach der peroralen Einnahme erhöht, kehrt aber an den folgenden Tagen zum Normalwert zurück und der Kreatininkoeffizient läßt am Ende der Versuchsperiode sogar eine erhebliche Erniedrigung erkennen.

b. bei normalen Erwachsenen.

Weitere Untersuchungen wurden an normalen männlichen Erwachsenen im geschlechtsreifen Alter angestellt. Bei allen Versuchspersonen finden wir in der Vorperiode kein Kreatin im Harn. Dieser Befund entspricht der Norm, da ja die Kreatinurie beim erwachsenen Mann als pathologisch zu bezeichnen ist.

Bei H. B. (Tabelle 6a) kann man weder nach intravenöser noch nach peroraler Kreatinaufnahme von 500 mg eine nennenswerte Kreatinurie feststellen. Dagegen zeigt die Kreatininausscheidung erhebliche Schwankungen und ist an den der ersten intravenösen Kreatinverabreichung folgenden Tagen ganz wesentlich erhöht. Nach der zweiten peroralen Kreatinaufnahme erfahren die Kreatininwerte keine so erhebliche Steigerung als nach der intravenösen. Das Harnkreatinin sinkt sogar am zweiten Tag nach der Belastung um etwa 250 mg, es folgt am nächsten Tag eine geringe Erhöhung über den Normalwert und nach vier Tagen ergibt sich wieder der Durchschnittswert der Vorperiode.

Das Ergebnis der folgenden ebenfalls an erwachsenen Männern angestellten Untersuchungen fällt ganz anders aus. Wir sehen, daß alle fünf V. P. einen Teil des peroral oder intravenös zugeführten Kreatins im Harn wieder ausscheiden. Besonders hoch ist der Wert bei K. St. mit 100 % nach intravenöser Zufuhr. Die Ausscheidung bei den anderen Personen ist ziemlich gleichhoch. Es finden sich folgende Werte: G. F. 60 % (intravenös und peroral), W. St. 61 % (intravenös), E. H. 55 % (peroral), E. G. 54 % (intravenös und peroral).

Auffallend ist bei allen V. P. die prozentual gleichmäßige Kreatinausscheidung nach intravenöser und peroraler Zufuhr, die abgesehen von der einen Ausnahme (K. St. mit 100 %) etwa 55—60 % der eingenommenen Menge beträgt.

Die Kreatininausscheidung zeigt dagegen bei diesen Belastungsversuchen individuelle Schwankungen. Sie ist bei den meisten Personen am Tage der Kreatinverabreichung erhöht, sinkt am zweiten Tage erheblich ab, steigt aber am dritten Tage wesentlich an und erreicht ein Maximum. Nach mehreren Tagen kann man wieder den Kreatininkoeffizienten der Vorperiode feststellen.

Der Kreatininkoeffizient von 17,7 mg der V. P. K. St. ist verhältnismäßig niedrig und dürfte unter den Normalwerten liegen. Eine Erklärung hierfür glaube ich in der Konstitution des Patienten zu finden. Es handelt sich nämlich um einen Fettleibigen, bei dem das Körpergewicht keineswegs dem Entwicklungszustand der Muskulatur parallel ging, der ja, wie bereits ausgeführt, allein für die Höhe der Kreatininausscheidung maßgebend ist.

c. bei alten Menschen.

Die weiteren Versuche beschäftigen sich mit der Kreatin-Kreatininausscheidung bei alten Leuten nach Kreatinzufuhr. Sie wurden an zwei Männern im Alter von 61 und 67 Jahren und zwei Frauen im Alter von 66 und 78 Jahren ausgeführt.

Bei den Männern ist in der Vorperiode keine Kreatinurie vorhanden. Dieser Befund stellt eine Ergänzung des bereits früher besprochen Verhaltens der Kreatin-Kreatininausscheidung bei alten Leuten dar. Im Gegensatz zu den alten Frauen findet sich hier also auffallenderweise keine Kreatinurie. Nach der Kreatinbelastung zeigt hier die Kreatinausscheidung im Großen und Ganzen das gleiche Verhalten, wie es von uns bereits beim geschlechtsreifen Erwachsenen gefunden wurde.

So erscheinen bei H. K. 64 % und bei Ph. W. nach peroraler Aufnahme 63 % und nach intravenöser Injektion 62 % des zugeführten Kreatins im Harn wieder. Auffällig sind auch die gleichmäßigen Werte nach peroraler nnd parenteraler Zufuhr.

Die Kreatininausscheidung ist bei H. K. am Tage nach der peroralen Kreatinbelastung stark vermindert um 485 mg, erreicht aber schon am folgenden Tage den Wert der Vorperiode.

Bei Ph. W. folgt in beiden Fällen einer Hyperkreatininurie am Tage der Kreatinverabreichung eine kompensatorische Verminderung der Kreatininausscheidung am zweiten Tage. Nach dem dritten Belastungstag bewegen sich die Werte für die Kreatininausscheidung auf einem etwas höherem Niveau als an den Tagen der Vorperiode, erreichen aber nach kurzer Zeit wieder die Normalwerte. Die Kreatininkoeffizienten können bei beiden V. P. als völlig normal bezeichnet werden.

Etwas anders fielen die Ergebnisse bei zwei alten Frauen aus. Schon in der Vorperiode finden wir eine deutliche Kreatinurie.

Nach der peroralen Kreatinzufuhr steigt der Kreatininkoeffizient bei M. W. ganz erheblich an auf über das Doppelte der Vortage, am zweiten Tage finden wir eine Hypokreatininurie, der wieder erhöhte Werte folgen und längere Zeit bestehen bleiben. Ähnliche Schwankungen des Harnkreatinins können wir nach der Injektion feststellen. Der Unterschied besteht darin, das der Kreatininkoeffizient sich schneller wieder auf ein niedrigeres Niveau einstellt. Sieben Tage nach der Injektion ist aber der Vorperiodenwert noch nicht wieder erreicht.

Von den zugeführten 500 mg Kreatin werden bei M. W. nach peroraler Verabreichung 89 %, nach intravenöser Zufuhr 30 % wieder als solches im Harn ausgeschieden. Die Kreatinwerte liegen, was nicht ganz deutlich aus der gekürzten Tabelle hervorgeht, auch in den Tagen der Nachperiode sowohl nach peroraler und intravenöser Zuführung über dem Durchschnitt.

Ch. T., eine 78 Jahre alte Frau, läßt am ersten Tage nach der peroralen Kreatinaufnahme keine Erhöhung der Kreatinurie erkennen im Vergleich zu den Vortagen, ja der Kreatinwert ist sogar erniedrigt. Erst am zweiten und dritten Tage können wir eine Mehrausscheidung beobachten, die 12 und 15 % des eingeführten Kreatins entspricht.

Nach intravenöser Injektion ist an den ersten beiden Tagen keine erhöhte Kreatinurie zu beobachten, ja sie sinkt sogar am ersten Tag erheblich ab. Erst am dritten Tage finden wir 36 % und am vierten Tage 30 % des eingeführten Kreatins im Harn wieder. Es erscheinen also nach peroraler Verabreichung 27 % und nach intravenöser 66 % des verabreichten Kreatins unverändert im Harn wieder.

Die Kreatininausscheidung bei Ch. T. ist am dritten Tag nach der peroralen Kreatinverabreichung gering über den Wert der Vortage erhöht. Der Kreatininkoeffizient ist bei beiden V. P. sehr niedrig. Er beträgt für Ch. T. 15,9 mg und für M. W. 14,2 mg.

d. bei Schilddrüsenerkrankungen.

Die folgenden Versuche galten der Beobachtung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels bei Schilddrüsendysfunktion. Zu den Untersuchungen wurden herangezogen ein männlicher Patient mit schwerer Thyreotoxikose und eine weibliche Person mit Struma diffusa parenchymatosa, bei der ebenfalls thyreotoxische Symptome vorhanden waren. Beide zeigen schon in der Vorperiode eine deutliche Kreatinurie, ein Befund, der im Einklang mit unseren bisherigen Kenntnissen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels bei Thyreotoxikose steht. Wird doch eine Kreatinurie geradezu als typisch für die Basedowsche Krankheit bezeichnet.

Nach der Kreatinbelastung steigt der Kreatingehalt des Harnes erheblich an und die vermehrte Kreatinausscheidung bleibt mehrere Tage bestehen. Wenn auch im ganzen die Kreatinwerte stark schwanken, so kann man doch sagen, diese Kranken scheiden die 500 mg Kreatin quantitativ wieder aus.

Die Kreatininausscheidung ist in beiden Fällen am Tage nach der peroralen Verabreichung ganz wesentlich erniedrigt und steigt am folgenden Tag um 300 mg über den Normalwert an, um sich dann wieder auf den Wert der Vorperiode einzustellen. Der niedrige Kreatininkoeffizient von 16 mg bei E. D. könnte mit der Adipositas oder einer eventuellen gleichzeitigen Hypophysenstörung im Zusammenhang gebracht werden, denn

wie bereits in der Einleitung erwähnt, soll bei Hypophysenstörung die Kreatininausscheidung im Harn gering sein.

III. Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel nach peroraler Verabreichung von Thyreoidin, Unden und Progynon.

Die letzte Untersuchungsreihe beschäftigt sich mit der Frage, ob eine Beeinflussung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels durch peroral verabreichte Hormonpräparate möglich ist.

Über die Verabreichung von Thyreoidintabletten sind schon von Eimer, Beumer, Iseke und Schenk eingehende Versuche angestellt worden. Es galt daher nur, diese Feststellungen nachzuprüfen. Alle Autoren fanden in der Regel nach Thyreoidin eine Vermehrung des Harnkreatinins und ein deutliches Auftreten von Kreatin.

Wir finden in unserem Versuch bei der Patientin L. G., die wegen ihrer Erkrankung an Myxödem dreimal täglich 0,3 Thyreoidin bekam, diese Beobachtung bestätigt. ⟨Tabelle 9a⟩. Der Kreatininkoeffizient von 31,4 mg ist für eine Frau äußerst hoch! Besonders bemerkenswert ist auch die sehr hohe Kreatinurie, finden wir doch einen Durchschnittswert von 515 mg pro Tag.

Trotz eingehender Literaturstudien ist es uns nicht möglich gewesen außer bei Beumer, Angaben über den Einfluß von Keimdrüsenpräparaten auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel zu finden. Beumer berichtete, daß er an Kindern unter Zufuhr größerer Mengen Progynon keine Änderung der Kreatintoleranz festgestellt habe.

Zu unseren Untersuchungen wählten wir absichtlich Patienten, bei denen Störungen der endokrinen Drüsen vorlagen und eine Substitutionstherapie nötig erschien, denn wir glaubten, nur unter diesen Voraussetzungen eine Wirkung der künstlichen Hormonpräparate erwarten zu können. Die Versuche mit Thyreoidintabletten führten wir daher, wie bereits oben besprochen, bei einer Patientin mit Myxoedem aus. Die weiteren Versuche mit Unden und Progynon stellten wir bei einer Frau von 75 Jahren und bei einem Mädchen von 14 Jahren an, also bei Menschen mit brachliegender oder noch unausgebildeter Funktion der Keimdrüsen.

E. O., die 75jährige Frau, zeigt nach neuntägiger Verabreichung von dreimal täglich 1 Tablette Unden im Durchschnitt eine ganz geringe Steigerung des Gesamtkreatinins und eine Vermehrung des Harnkreatins um etwa 60 mg. ⟨Tabelle 9b⟩. Nach dem Absetzen des Undens sinken die Kreatin- und Kreatininausscheidung deutlich. Nach Eingabe von dreimal täglich 1 Tablette Progynon an sechs auf einander folgenden Tagen finden wir bei der gleichen V. P. wieder erhöhte Kreatin-Kreatininwerte, aber diese Steigerung ist geringer als nach Unden. Fünf Tage nach dem Absetzen des Progynons können wir einen sehr niedrigen Kreatininkoeffizienten und eine deutlich verminderte Kreatinurie feststellen.

Dem 14 Jahre alten Mädchen B. K. gaben wir sieben Tage lang dreimal täglich 1 Tablette Unden (Tabelle 9c). Bei ihr können wir keinen Einfluß des Keimdrüsenpräparates auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel beobachten, denn die Erhöhung des Kreatins um 10 – 15 mg kann kaum als eine verwertbare Beeinflussung angesehen werden.

Wir würden also bei dieser Patientin die Ansicht und die Versuchungsergebnisse von Beumer bestätigt finden, während wir bei der Patientin E. O. vielleicht einen geringen Einfluß des Undens und Progynons auf die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn annehmen könnten.

D. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die zahlreichen differenten Beobachtungen über die Größe der Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn, insbesondere die wiederholt angenommene oder vermutete Abhängigkeit des Kreatin-Kreatininstoffwechsels vom endokrinen System, waren Veranlassung, die Beziehungen zwischen der Kreatin-Kreatininausscheidung und dem innersekretorischen Apparat in weiteren Untersuchungen zu prüfen.

Betrachten wir unsere Versuchsergebnisse und vergleichen wir die gefundenen Resultate der einzelnen Versuchsreihen mit einander, so fällt uns sofort neben einer verschiedenartigen Kreatininausscheidung eine äußerst differente Kreatinausscheidung im Harn auf. Da letztere besonders deutliche Unterschiede bei den einzelnen Untersuchungen erkennen läßt und eine Kreatinurie, wie bereits erwähnt, für den Erwachsenen als etwas Krankhaftes angesehen wird, dürfte diesem Befund eine besondere Bedeutung zukommen.

Zunächst einmal scheint es von großem Wert zu prüfen, ob die Kreatinurie feste Beziehungen zum Lebensalter aufweist. Um dies festzustellen, nahmen wir unsere Untersuchungen an im allgemeinen gesunden Menschen verschiedenen Alters vor. Dabei konnten wir beobachten, daß bei den jugendlichen V. P. beiderlei Geschlechts und bei alten Frauen eine deutliche Kreatinurie besteht, während sie bei den erwachsenen und bei alten Männern vollständig fehlt. Diese äußerst verschiedenartige Kreatinausscheidung bei den einzelnen Altersstufen ist auffallend und verdient eine Klärung. Unterziehen wir daher diese differenten Befunde einer näheren Betrachtung, so finden wir, daß eine Kreatinurie stets nachweisbar ist, wenn die Keimdrüsen noch nicht voll entwickelt sind oder sich wieder im Rückbildungsstadium befinden, nämlich bei Kindern und alten Frauen. Dagegen fehlt eine Kreatinurie bei normaler Entwicklung und Leistungsfähigkeit dieser Drüsen, d. h. beim geschlechtsreifen gesunden Erwachsenen. Aus diesen Erwägungen heraus können wir also vermuten, daß ein Parallelismus zwischen der Kreatinurie und der Funktionstüchtigkeit der Keimdrüsen besteht. Diese Vermutung wird noch durch die weiteren Untersuchungen, die wir an männlichen und weiblichen Personen im geschlechtsreifen Alter, aber mit Störungen des Gentialapparates anstellten, wesentlich gefestigt. Konnten wir doch in

allen diesen Fällen im Gegensatz zum normalen geschlechtsreifen Erwachsenen eine erhebliche Kreatinurie beobachten.

Zu diesen Ausführungen scheint das Ergebnis unserer Untersuchungen bei den beiden Männern im Alter von 61 und 67 Jahren im Gegensatz zu stehen, haben wir es doch auch hier mit alten Menschen zu tun, bei denen wir eine Degeneration und verminderte Funktionsfähigkeit der Keimdrüsen und somit eine Kreatinurie erwarten müßten. Da es sich bei diesen beiden Männern aber trotz ihres Alters um sehr rüstige Menschen handelt, finden wir bei ihnen sicherlich noch eine verhältnismäßig gute Leistungsfähigkeit des endokrinen Apparates ähnlich der des normalen geschlechtsreifen Erwachsenen. Wissen wir doch, daß bei Männern die Rückbildung der Keimdrüsen erheblich später eintritt als bei Frauen und daß die männlichen Personen oft bis ins hohe Alter zeugungsfähig bleiben, während beim weiblichen Geschlecht die Fortpflanzungsfähigkeit praktisch gleichzeitig mit dem Authören der Menstruation erlischt. Berücksichtigen wir diese feststehende Tatsache bei den Untersuchungen an unseren beiden Männern, so dürfte auch dieses differente Verhalten der alten weiblichen und männlichen Versuchspersonen bezüglich der Kreatinausscheidung für eine Abhängigkeit der Kreatinurie von der Keimdrüsenfunktion sprechen.

Ähnlich der Kreatinurie weist, wie bereits erwähnt wurde, auch die Kreatininausscheidung deutliche, aber geringere Unterschiede bei den einzelnen Versuchsreihen auf. Wie weit diese individuellen Schwankungen der Kreatininausscheidung nicht durch die in früheren Abschnitten angeführten Ursachen bedingt sind, sondern durch das endokrine System hervorgerufen werden, läßt sich hier noch schwerer klar erkennen als bei der Kreatinurie. In diesem Zusammenhang sind vor allen Dingen die sehr hohen Kreatininwerte bei den drei V. P. mit Störungen des Genitalapparates bemerkenswert und lassen einen Einfluß der Keimdrüsen vermuten. Eine Beeinflussung der Kreatininausscheidung durch die Thyreoidea und durch Thyreoidintabletten wurde bereits in einem früheren Abschnitt ausführlicher einer Erörterung gewürdigt und bedarf daher hier nur eines Hinweises. Weitere Beachtung verdient die Feststellung, daß in unseren Untersuchungen die Kinder im Vergleich zu ihrer Körperentwicklung eine verhältnismäßig hohe Kreatinurie aufweisen. Dieser Befund läßt an einen Zusammenhang der Kreatininausscheidung mit dem Wachstum der jugendlichen Personen und ferner an eine Abhängigkeit von der Thymusdrüse denken. Aber vielleicht sind diese hohen Kreatininwerte vor allem in dem lebhaften und beschleunigten Stoffwechsel der Kinder begründet.

Um einen direkten Zusammenhang zwischen den Keimdrüsen und der Kreatin-Kreatininausscheidung feststellen zu können, gaben wir zwei weiblichen V. P., bei denen eine Unterfunktion der Keimdrüsen bestand, Unden und Progynon. Durch diese Keimdrüsenpräparate versuchten wir in dem einen Fall, die erloschene Funktion der Ovarien durch das künstliche Hormon zu ersetzen und in dem anderen Fall, die noch ungenügend vor-

handene Tätigkeit anzufachen und zu verstärken. Bei der 75 Jahre alten E. O. scheinen diese peroral verabreichten Ovarialpräparate tatsächlich einen Einfluß auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel auszuüben, konnten wir doch eine geringe Steigerung der Kreatinurie feststellen, Dagegen ist bei dem 14jährigen Mädchen B. K. keine Beeinflussung zu beobachten.

Da von Beumer zwischen Kindern und Erwachsenen und von Remen zwischen Erwachsenen und alten Menschen ein merkwürdiger Unterschied in ihrem Verhalten gegenüber alimentär zugeführten Kreatins festgestellt worden war und von ihnen vermutet wurde, diese Fähigkeit exogenes Kreatin zu verarbeiten oder auszuscheiden, stehe unter dem innersekretorischen Einflüssen der Geschlechtsdrüsen, suchten wir in eingehenden Untersuchungen diesen eventuell bestehenden Beziehungen zum endokrinen System nachzugehen. Zu diesem Zweck führten wir Personen verschiedenen Alters und Patienten mit Schilddrüsenhyperfunktion 500 mg Kreatin peroral oder intravenös zu. Von diesem zugeführten Kreatin scheiden alle V. P. außer einer erwachsenen männlichen Person, bei der nichts von dem verabreichten Kreatin dagegen eine Steigerung des Kreatinins im Harn zu beobachten ist, einen Teil unverändert im Harn wieder aus. Bei den männlichen Erwachsenen ist die Ausscheidung im allgemeinen etwas geringer als bei den Kindern und den alten Frauen, dagegen erscheint das zugeführte Kreatin bei den Patienten mit Schilddrüsendysfunktion unverändert und quantitativ im Harn wieder.

Aus den Ergebnissen dieser Versuchreihe kann somit auf eine nennenswerte Beeinflussung der Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn durch die Keimdrüsenfunktion nicht geschlossen werden, denn, abgesehen von der einen V. P. H. B., die überhaupt eine Beeinflussung durch die Kreatinzufuhr vermissen läßt, sind die Unterschiede auch bei den einzelnen Altersklassen bezüglich der Verarbeitung des zugeführten Kreatins weder gleichsinnig noch deutbar. Wir können daher den Befund Remens, der in seinen Versuchen ein ganz verschiedenartiges Verhalten des normalen Erwachsenen und des alten Menschen gegenüber einer intravenösen Kreatinzufuhr gefunden hat, kaum bestätigen. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß Remen im Gegensatz zu uns bereits in den Tagen vor der Kreatinverabreichung beim normalen erwachsenen Mann etwa 100 mg Kreatin in der täglichen Harnmenge feststellen konnte, obwohl doch die Kreatinurie beim geschlechtsreifen männlichen Individuum allgemein als krankhaft bezeichnet wird.

Von unseren Untersuchungsergebnissen verdient ferner die Feststellung Erwähnung, daß die Ausscheidung des zugeführten Kreatins in den meisten Fällen eine ziemlich gleichmäßige war, ganz gleich ob die Kreatinverabreichung peroral oder intravenös erfolgte. Es scheint also kein Verlust infolge Zersetzung des Kreatins im Magen-Darmkanal durch Fäulnisbakterien stattgefunden zu haben. Nur bei der V. P. Ch. T. könnten wir einen Einfluß durch Bakterien vermuten, da sie nach peroraler Verabreichung nur 27%,

dagegen nach intravenöser Injektion 66 % von dem zugeführten Kreatin ausscheidet. Aber gerade bei dieser peroralen Kreatinzufuhr kann ich die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die Patientin nicht alles Kreatin zu sich genommen hat und daß somit durch diese Fehlerquelle wahrscheinlich die Differenz in unserem Versuch zu erklären ist.

Betrachten wir rückblickend unsere gesamten Untersuchungen, so können wir sicherlich einen wesentlichen Einfluß des endokrinen Systems auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel, vor allen Dingen auf die Kreatinurie vermuten. Fanden wir doch bei allen V. P., die an Ausfallserscheinungen oder Überfunktion der innersekretorischen Drüsen litten, stets eine Kreatinurie, dagegen keine beim normalen gesunden erwachsenen Mann. Eine besonders starke Beeinflussung scheint durch die Keimdrüsen und die Thyreoidea stattzufinden, während der Einfluß der Hypophyse nur in geringem Maße in Erscheinung tritt. Wie weit die Thymusdrüse regelnd auf die Kreatin-Kreatininausscheidung einwirkt, ist durch unsere Untersuchungen nicht zu entscheiden.

Überhaupt erscheint es schwierig, den Einfluß eines einzelnen endokrinen Organes sicher festzustellen, denn wir müssen uns immer vergegenwärtigen, daß die innersekretorischen Drüsen in ihrer Funktion gegenseitig von einander abhängen und ihre Beziehungen untereinander sehr eng und sehr kompliziert sind. Vielleicht liegt in diesen Wechselbeziehungen der endokrinen Drüsen der Grund für die außerordentlich differenten Untersuchungsergebnisse der einzelnen Forscher.

Obgleich ein Einfluß des endokrinen Systems auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel durch unsere Untersuchungen bestätigt wird, erscheint es doch sehr wahrscheinlich, daß die endokrinen Drüsen nicht allein maßgebend sind, sondern nur zum Teil mitbestimmend auf die Regulation der Kreatin-Kreatininausscheidung einwirken.

Zum Schluß meiner Arbeit betrachte ich es als eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Schwenkenbecher für die gütige Übernahme des Referates, sowie Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr. Eimer für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Tabelle 1a.

Weibl. Pat. E. H. 9 Jahre alt, 121 cm groß, 30 kg schwer. Gut entwickeltes Mädchen in gutem Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
23. 6.	800	1021	824	85
24. 6.	840	1022	776	40
25. 6.	500	1020	650	107
26. 6.	700	1023	817	98

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 767 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 83 mg
Kreatininkoeffizient : 25,50 mg.

Tabelle 1b.

Weibl. Pat. E. S. 15 Jahre alt, 154 cm groß, 40,6 kg schwer. Keine Struma. Patientin ist noch nicht menstruiert.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
19. 6.	750	1023	1080	138
20. 6.	1000	1022	1030	140
21. 6.	940	1024	1043	179

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 1051 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 152 mg
Kreatininkoeffizient : 25,63 mg.

Tabelle 1c.

Weibl. Pat. B. K. 14 Jahre alt, 158 cm groß, 56 kg schwer. Kind ist im mässigem Ernährungszustand. Geringe Struma. Bisher zweimal menstruiert.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
19.–22. 6.	1400	1020	1200	209
23.–26. 6.	1350	1017	1392	197
27.–30. 6.	1275	1017	1315	175
1.–4 . 7.	1300	1021	1344	150
5.–8 . 7.	1125	1018	1346	215
9.–12. 7.	1100	1020	1429	208
13.–16. 7.	970	1018	1393	187
17.–20. 7.	1130	1020	1463	278

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 1360 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Studen : 202 mg
Kreatininkoeffizient : 24,28 mg

Tabelle 2a.

Weibl. Pat. E. H. 54 Jahre alt, 156 cm groß, 31,6 kg schwer. Kleine verwachsene Patientin in schlechtem Ernährungszustand mit manifesten Erscheinungen des beginnenden Seniums. Keine Struma. Vagina eng, seniles Genitale, Retroflexio uteri. Letzte Menstruation vor 8 Jahren.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
23. 6.	1350	1017	486	34
24. 6.	1000	1016	530	13
25. 6.	660	1018	495	25
26. 6.	1100	1017	550	28
27. 6.	450	1023	413	17
28. 6.	970	1020	523	62
29. 6.	1140	1016	500	30

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 499 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 28 mg
Kreatininkoeffizient : 15,60 mg

Tabelle 2b.

Weibl. Pat. E. G. 64 Jahre alt, 158 cm groß, 38,5 kg schwer. Kleine, magere Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Deutliches Senium. Keine Struma. Vagina in seniler Schrumpfung. Menopause seit 10 Jahren.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
22. 6.	640	1015	516	146
23. 6.	610	1015	598	15
24. 6.	730	1019	610	37
25. 6.	780	1018	639	39
26. 6.	940	1016	535	47
27. 6.	950	1017	672	48
28. 6.	670	1017	522	59
29. 6.	840	1016	453	—
30. 6.	910	1017	846	80

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden: 599 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden: 59 mg
Kreatininkoeffizient: 16 mg.

Tabelle 2c.

Weibl. Pat. M. W. 66 Jahre alt, 36,3 kg schwer. Fortgeschrittenes Senium. Pat. in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand. Keine Struma. Menopause seit 26 Jahren.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
6. 1.	480	1019	384	189
7. 1.	360	1020	353	165
8. 1.	720	1020	418	156
9. 1.	630	1022	416	184

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden: 392 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden: 172 mg
Kreatininkoffizient: 10,80 mg.

Tabelle 2d.

Weibl. Pat. E. O. 75 Jahre alt, 155 cm groß, 74 kg schwer. Senium. Mittelgroße Pat., ziemlich adipös. Keine Struma.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
25. 6.	700	1022	896	180
26. 6.	650	1021	768	140
27. 6.	980	1013	746	225
28. 6.	500	1020	698	152
29. 6.	500	1020	725	230
30. 6.	450	1024	646	190
1. 7.	750	1020	848	120
2. 7.	630	1028	817	210

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden: 769 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden: 180 mg
Kreatininkoeffizient: 10,68 mg.

Tabelle 2e.

Weibl. Pat. Ch. T. 78 Jahre alt, 67,4 kg schwer. Senium. Pat. in mäßigem Kräfte- und Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
6. 1.	840	1016	1016	202
7. 1.	610	1023	1104	201
8. 1.	530	1021	1056	196
9. 1.	870	1017	1087	219

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden: 1065 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden: 204 mg
Kreatininkoeffizient: 15,90 mg.

Tabelle 3a.

Männl. Pat. K. B. 20 Jahre alt, 175 cm groß, 58 kg schwer. Pat. in mittlerem Ernährungs- und Kräftezustand. Keine deutliche Struma. Genitale stark hypoplastisch, Testes kaum erbsengroß.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
21. 7.	1000	1024	2083	277
22. 7.	1180	1027	2290	424
23. 7.	1150	1019	2117	566
24. 7.	1080	1018	1947	178
25. 7.	1100	1030	2064	42
26. 7.	1350	1018	2130	619
27. 7.	1650	1011	2340	863
28. 7.	1380	1011	1862	670
29. 7.	1400	1014	1998	411
30. 7.	1620	1015	2333	771
31. 7.	1400	1017	1920	290

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 2098 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 479 mg
Kreatininkoeffizient : 36,2 mg.

Tabelle 3b.

Weibl. Pat. L. V. 53 Jahre alt, 159 cm groß, 50,8 kg schwer. Klimakterische Beschwerden. Seit 3 Jahren Menopause. Mittelgroße Pat. in mäßigem Ernährungszustand. Isolierter Strumaknoten.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
25. 6.	700	1026	1505	240
26. 6.	650	1026	1350	398
27. 6.	630	1022	1300	268
28. 6.	880	1031	1600	482

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 1444 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 347 mg
Kreatininkoeffizient : 28,3 mg.

Tabelle 3c.

Weibl. Pat. A H. 36 Jahre alt, 162 cm groß, 62,8 kg schwer. Status nach supravaginaler Uterusamputation und Adnexexstirpation. Mit 32 Jahren Menopause. Mittelgroße Pat. in leidlichem Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
20. 7.	900	1028	2742	250
21. 7.	800	1018	2530	170
22. 7.	950	1015	2620	210
23. 7.	600	1025	2730	121
24. 7.	680	1026	2510	100

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 2622 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 170 mg
Kreatininkoeffizient : 41,6 mg.

Tabelle 4.

Männl. Pat. A. J. 37 Jahre alt, 163 cm groß, 79,3 kg schwer. Dystrophia adiposo-genitalis, Arthritis. Seit 2—3 Jahren wurde Pat. zunehmend dicker. Pat. hat nie Bartwuchs und Schambehaarung gehabt, Glied und Hoden sehr klein.

Fettverteilung zeigt femininen Typ. Oedeme an beiden Unterschenkeln. Keine Drüsenschwellung, keine Struma. Sella turcica zeigt normale Ausmaße. Am 17. 7. Wasser- und Konzentrationsversuch.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg
8. 7.	1540	1020	1800	—
9. 7.	1750	1015	1712	44
10. 7.	1540	1018	1663	39
11. 7.	1700	1014	1840	22
12. 7.	3080	1012	2833	39
13. 7.	1700	1014	1750	44

Gesamtkreatinin im Mittel pro 24 Stunden : 1799 mg
Kreatin im Mittel pro 24 Stunden : 38 mg
Kretatininkoeffizient : 22,77 mg.

Tabelle 5a

Weibl. Pat. H.R. 6 Jahre alt, 110 cm groß, 17,8 kg schwer. Guter Ernährungszustand. Keine tastbare Struma.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg.	Kreatin mg	Kreatinin koeff.	Bemerkungen
10-14. 12.	900	1020	531	165	29,0	0,5 Kreatin peroral
15. 12.	745	1017	380	159	21,1	
16. 12.	910	1020	619	381	34,3	
17. 12.	800	1020	480	224	26,6	
18. 12.	930	1017	502	199	27,8	
19. 12.	620	1020	491	170	27,3	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung.

am 1. Tag: 44,2%
am 2. Tag: 12,8%
= 57,0%

Tabelle 5b

Weibl. Pat. A. W. 14 Jahre alt, 34,1 kg. schwer. Mittelgroß, etwas graziles Mädchen in genügendem Ernährungszustand. Schilddrüse diffus vergrößert.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamt-kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
7-9. 1.	1400	1016	755	225	22,2	
10. 1.	1450	1015	1028	575	30,2	0,5 g Kreatin peroral
11. 1.	1800	1020	954	388	28,0	
12. 1.	1400	1018	910	267	26,7	
13-20. 1.	1500	1019	816	250	24,0	
21. 1.	880	1023	1102	372	30,9	0,5 g Kreatin intravenös
22. 1.	1220	1023	915	232	26,6	
23. 1.	1000	1025	1020	216	30,0	
24. 1.	1050	1021	1000	436	29,4	
25-29. 1.	1100	1019	812	265	23,9	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 1. Tag: 70,6%
am 2. Tag: 32,0%
= 102%

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatin nach intravenöser Injektion

am 1. Tag: 27,0%
am 2. Tag: 40,0%
= 67 %

Tabelle 5c.

Pat. A. K. 15 Jahre alt, 37 kg schwer. Kleiner, etwas infantiler männlicher Pat. in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkrea-tinin mg	Kreatin mg.	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
6—9. 1.	1400	1020	1137	200	30,7	
10. 1.	1120	1024	1503	496	40,6	0,5 g Kreatin peroral
11. 1.	1550	1016	1193	215	32,3	
12. 1.	1300	1020	1105	227	30,0	
13-15. 1.	1320	1019	1066	180	28,8	
16. 1.	1860	1018	1245	266	33,6	0,5 g Kreatin intravenös
17. 1.	1500	1012	765	190	20,6	
18. 1.	1620	1015	1021	206	27,5	
19. 1.	1730	1019	1084	428	29,5	
20-22. 1.	1500	1020	885	150	23,9	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 1. Tag: 59%
am 2. Tag: —
= 59%

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach intravenöser Injektion

am 1. Tag: 17%
am 4. Tag: 49,6%
= 66,6%

Tabelle 6a.

Versuchsperson H. B. 22 Jahre alt, 171 cm groß, 65 kg schwer

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg.	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
13. 1.	1400	1024	1933	—	29,7	
16. 1.	1465	1024	2193	28	34,5	0,5 g Kreatin
17. 1.	1700	1021	2312	43	37,1	intravenös
18. 1.	1150	1023	1920	—	29,5	
19. 1.	1140	1022	2861	—	44,0	
24. 1.	1400	1020	1227	—	31,8	
25. 1.	1050	1030	2098	34	32,2	0,5 g Kreatin
26. 1.	975	1031	1751	12	26,9	peroral
27. 1.	1050	1027	2121	—	32,6	
31. 1.	1300	1026	1882	—	28,9	

Keine nennenswerte Kreatinausscheidung nach intravenöser Injektion und nach peroraler Verabreichung.

Tabelle 6b

Männl. Pat. K. St. 52 Jahre alt, 170 cm groß, 99,5 kg. schwer. Adipositas Mittelgroßer, sehr adipöser Pat.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
25. 1.	1620	1018	1782	41	18,0	
26. 1.	1140	1020	1744	29	17,7	
27. 1.	860	1020	1805	—	18,1	
28. 1.	1250	1026	1600	—	17,2	0,5 g Kreatin
29. 1.	1470	1026	2075	521	17,9	intravenös
30. 1.	1010	1019	1691	38	17.0	
31. 1.	1120	1016	1690	—	17,0	
1. 2.	1330	1018	1658	—	16,8	
2. 2.	1210	1020	1596	—	16,1	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach intravenöser Injektion am 2. Tag: 100%

Tabelle 6c.

Männl. Versuchsperson G. F. 24 Jahre alt, 167 cm groß, 56 kg schwer.

Datum 1931/1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatininkoeff.	Bemerkungen
7. 12.	660	1031	1092	—	23,5	
11. 12.	665	1028	1119	298	25,8	0,5 g Kreatin peroral
12. 12.	685	1032	835	—	15,0	
13. 12.	790	1029	1632	—	29,7	
20. 12.	560	1033	1911	—	34,7	
13. 1.	620	1032	1860	—	33,2	
17. 1.	925	1028	2269	302	40,5	0,5 g Kreatin intravenös
18. 1.	615	1036	1549	30	27,6	
19. 1.	620	1034	2322	—	42,2	
23. 1.	500	1037	2200	—	39,4	
25. 1.	700	1034	1840	—	32,7	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung
am 1. Tag: 59,6%
nach intravenöser Injektion
am 1. Tag: 60,4%

Tabelle 6d.

Männl. Pat. W. St. 18 Jahre alt, 178 cm groß, 69,8 schwer. Mittelgroßer, kräftig gebauter Pat. in gutem Ernährungszustand.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatininkoeff.	Bemerkungen
25. 1.	1000	1020	1680	—	24,0	
26. 1.	680	1028	1727	—	24,6	
27. 1.	1400	1023	1638	—	23,4	
28. 1.	1280	1020	1696	305	24,2	0,5 g Kreatin intravenös
29. 1.	1430	1022	1459	—	20,8	
30. 1.	1650	1027	2310	—	33,0	
31. 1.	1180	1028	1617	15	23,1	
1. 2.	1560	1016	1872	—	26,7	
2. 2.	780	1023	1806	—	25,8	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach intravenöser Injektion
am 1. Tag: 61%

Tabelle 6e.

Männl. Pat. E. H. 21 Jahre alt, 164 cm groß, 54 kg schwer. Mittelgroßer Pat. in ausreichendem Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1932	Urinmenge mg	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
14. 1.	1900	1016	1685	—	31,2	
17. 1.	1700	1020	1912	91	37,2	0,5 g Kreatin peroral
18. 1.	1820	1014	1456	185	26,9	
19. 1.	1740	1022	2140	—	39,6	
20. 1.	1420	1022	2059	—	38,1	
21. 1.	1680	1020	2016	—	37,3	
22. 1.	1550	1022	1938	—	35,9	
23. 1.	1620	1022	1814	—	33,5	
24. 1.	1260	1022	1701	—	31,5	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung
am 1. Tag: 18%
am 2. Tag: 37%
= 55%

Tabelle 6f.

K. G. 21 Jahre alt, 165 cm groß, 56,3 kg schwer. Männl. mittelgroßer, Pat. in gutem Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
14. 1.	2000	1012	1610	—	29,0	
17. 1.	1550	1014	1720	100	30,7	0,5 g Kreatin intravenös
18. 1.	1230	1010	1316	172	23,5	
19. 1.	1300	1013	1898	—	34,0	
20.-23. 1.	1700	1015	1662	—	29,5	
24. 1.	1950	1021	1974	146	35,2	0,5 g Kreatin peroral
25. 1.	1560	1016	1716	—	30,6	
26. 1.	2420	1014	2178	154	38,8	
31. 1.	1620	1018	1542	—	27,6	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach intravenöser Injektion
am 1. Tag: 20%
am 2. Tag: 34%
= 54%

nach peroraler Verabreichung
am 1. Tag: 23%
am 3. Tag: 30,8%
= 53,8%

Tabelle 7a.

H. K. 61 Jahre alt, 167 cm groß, 60 kg schwer. Männl. mittelgroßer Pat. in gutem Ernährungszustand. Keine Struma.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
16. 12.	1800	1015	1584	—	26,4	
17. 12.	1650	1012	1518	—	25,3	
18. 12.	1850	1023	1609	—	26,8	
19. 12.	1970	1012	1407	176	23,4	0,5 g Kreatin peroral
20. 12.	2300	1024	1081	146	18,0	
21. 12.	1600	1014	1536	—	25,6	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 1. Tag: 35%
am 2. Tag: 29%

= 64%

Tabelle 7b.

Männl. Pat. Ph. W. 67 Jahre, 57,5 kg schwer.

Datum 1931/32	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
16. 12.	1000	1020	1310	—	23,4	
19. 12.	1555	1018	1489	215	26,5	0,5 g Kreatin peroral
20. 12.	2000	1013	1220	102	21,4	
21. 12.	1500	1014	1350	—	24,1	
15. 1.	1200	1020	1110	—	19,0	
18. 1.	1290	1022	1335	193	22,6	0,5 g Kreatin intravenös
19. 1.	1850	1010	906	117	15,3	
20. 1.	1350	1017	1188	—	20,1	
24. 1.	1400	1019	1280	—	21,5	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 1. Tag: 43%
am 2. Tag: 20%

= 63%

nach intravenöser Injektion

am 1. Tag: 38,6%
am 2. Tag: 23,4%

= 62,0%

Tabelle 7c.

Weibl. Pat. M. W. 66 Jahre alt, 36,3 kg schwer. Pat. in dürftigem Kräfte- und Ernährungszustand. Menopause seit 26 Jahren.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
6. 1.	720	1020	392	172	10,8	
10. 1.	819	1019	874	517	24,3	0,5 g Kreatin
11. 1.	920	1022	516	195	14,3	peroral
12. 1.	840	1024	646	287	17,9	
20. 1.	780	1021	623	211	17,6	
21. 1.	855	1022	864	409	24,0	0,5 g Kreatin
22. 1.	1250	1022	625	239	17,4	intravenös
23. 1.	900	1021	720	264	20,0	
29. 1.	750	1023	510	189	14,2	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 1. Tag : 69%
am 3. Tag : 20%
= 89%

nach intravenöser Injektion

am 1. Tag : 29,6%

Tabelle 7d.

Weibl. Pat. Ch. T. 78 Jahre alt. (siehe Tabelle 2e.)

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
6. 1.	720	1021	1065	204	15,9	
10. 1.	850	1022	1110	147	16,6	0,5 g Kreatin
11. 1.	900	1018	1071	265	16,0	peroral
12. 1.	690	1022	1331	281	19,8	
15. 1.	850	1019	1350	126	20,0	
16. 1.	910	1018	1052	99	15,7	0,5 g Kreatin
17. 1.	500	1020	1125	197	16,8	intravenös
18. 1.	930	1019	1329	390	19,8	
19. 1.	770	1018	1132	254	16,8	
22. 1.	740	1020	1040	103	15,6	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung

am 2. Tag : 12%
am 3. Tag : 15%
= 27%

nach intravenöser Injektion

am 3. Tag : 36%
am 4. Tag : 30%
= 66%

Tabelle 8a.

Männl. Pat. W. W. 32 Jahre alt, 170 cm groß, 70 kg schwer. Thyreotoxikose. diffuse Struma, rechter Lappen besonders deutlich vergrößert. Größter Halsumfang 41,5 cm. Lidflattern, feinschlägiger Tremor der Hände.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kratin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
7. 12.	1610	1016	2010	189	28,7	
11. 12.	1810	1015	1669	672	23,8	0,5 g Kreatin
12. 12.	2400	1010	1200	305	17,0	peroral
13. 12.	2120	1011	2438	565	34,7	
14. 12.	2400	1008	1928	278	27,5	
20. 12.	2150	1010	2040	138	29,1	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung
am 1. Tag : 96%
und an nächsten Tagen wesentlich vermehrt.

Tabelle 8b.

Weibl. Pat. E. D. 30 Jahre alt, 179 cm groß, 121 kg schwer. Hochgradige Adipositas und Hochwuchs, Struma diffusa parenchymatosa mit Hyperthyreoidismus. Verdacht auf Akromegalie. Halsumfang 47 cm. Sella turcica etwas klein in Bezug auf die beträchtliche Größe des Schädels.

Datum 1932	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
14. 1.	1100	1020	1883	255	15,5	
17. 1.	860	1020	2083	496	17,2	0,5 g Kreatin
18. 1.	1045	1021	1140	277	9,4	peroral
19. 1.	760	1019	2134	433	17,5	
20. 1.	1100	1018	1997	329	16,5	

Wiederausscheidung des zugeführten Kreatins nach peroraler Verabreichung
am 1. Tag : 38%
am 2. Tag : 35%
73%

Tabelle 9a.

Weibl. Pat. L. G. 41 Jahre alt, 157 cm groß, 69 kg schwer. Myxoedem, sekundäre Anämie. Mittelgroße adipöse Pat. Oedeme am Fußrücken und Knöchel. Während der ganzen Untersuchungszeit bekam Pat. dreimal täglich 1 Tablette Thyreoidin zu 0,3 g verabreicht.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Bemerkungen
3. 7.	1000	1023	2155	631	3 mal täglich
5. 7.	1050	1018	2107	509	0,3 g Thyreoidin
7. 7.	920	1022	2198	729	
9. 7.	1100	1919	2225	348	
11. 7.	1230	1020	2190	562	
13. 7.	950	1022	2305	485	
15. 7.	1140	1017	2125	148	
17. 7.	870	1021	2155	642	
19. 7.	930	1022	2020	583	

Durchschnittswert für Kreatinin pro 24 Stunden : 2164 mg
Durchschnittswert für Kreatin : 515 mg
Kreatininkoeffizient : 31,4 mg.

Tabelle 9b.

Weibl. Pat. E. O. 75 Jahre alt, 155 cm groß, 74,2 kg schwer.
(siehe Tabelle 2d.)

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
28. 6. — 7. 7.	550	1020	769	180	10,7	3mal tägl.
7. 7. — 15. 7.	620	1022	785	241	10,9	1 Tablette
16. 7. — 19. 7.	580	1019	723	171	10,0	Unden
20. 7. — 25. 7.	750	1018	773	219	10,7	3mal tägl.
27. 7. — 31. 7.	1000	1016	718	146	9,8	1 Tablette Progynon

Tabelle 9c.

Weibl. Pat. B. K. 14 Jahre alt, 158 cm groß, 56 kg schwer. Geringe Struma. Bisher zweimal menstruiert.

Datum 1931	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin-koeff.	Bemerkungen
17. — 20. 7.	1300	1022	1360	202	24,3	3mal tägl.
21. — 27. 7.	1000	1023	1325	213	23,7	1 Tablette
28. — 31. 7.	1100	1020	1356	216	24,2	Unden

Literatur.

Beumer-Iseke: Berl. klin. Wochenschr. 57, 178 (1920)
Beumer: Zeitschr. Kinderheilkunde 31, 236 (1921)
Beumer-Fasold: Klin. Wochenschr. 20, 937 (1931)
Brentano: Klin. Wochenschr. 18, 852 (1931)
Bürger: Zeitschr. exper. Med. 9, 262 (1919)
9, 361 (1919)
12, 1 (1921)
Klin. Wochenschr. 1, 33 (1923)
2, 87 (1923)
Bürger und Machwitz: Arch. exp. Path. 74, 222 (1913)
Chanutin: J. of biol. Chem. 67, 29 (1926); zitiert nach Eimer; Zeitschr. exp. Med. 74, 738 (1930)
Dorner: Hoppe-Seylers Zeitschr. 52, 225 (1907)
Eggleton J. of Phys. 63. 135 (1927)
65, 15 (1928); zitiert nach Lichtwitz: Klin Chemie II. Aufl. 1930.
Eimer: Klin. Wochenschr. 23, 1093 (1931)
Zeitschr. f. (exp. Med 74, 738 (1930)
„ „ „ 75. 428 (1931)
Folin: Am. J. of Phys. 13, 45; zitiert nach Eimer: Zeitschr. exp. Med. 75, 428 (1931)
13, 66
13, 117
Forschbach: Arch; exp. Path. und Pharm. 58, 112 (1908)
Freund: Leitfaden der kolorimetrischen Methoden (1921)
Gottlieb und Stangassinger: Hoppe-Seylers Zeitschr. 52, 1
Hahn und Barkan: Zeitschr. für Biol. 72, 25 (1920)
72, 305 (1920)
Hahn Fasold: Zeitschr. für Biol. 82, 473 (1925)
Hahn und Schäfer: Zeitschr. für Biol. 80, 195 (1924)
Hahn und Meyer: Zeitschr. für Biol. 78, 91 (1923)
Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie (1895)
Van Hoogenhuyze und Verploegh: Hoope-Seylers Zeitschr. 57, 161 (1908)
Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der Physiologischen, Pathologischen und Chemischen Analyse (1924)
Iseke: Monatsschr. Kinderheilkunde 21, 337 (1921)
af Klercker: Biochem. Zeitschr. 3. 45 (1907)
Koplowitz: Zeitschrift f. klin. Med. 112. 584 (1930)
Leefman: Hoppe-Seilers Zeitschr. 57, 476 (1908)
Lichtwitz: Klinische Chemie II. Auflage 1930
Macciota: Zbl. Kinderheilkunde 18, 535 (1925)
Markowicz und Dorothea Bock: Z. exp. Med. 79, 301 (1931)

Mellanby: J. of Phys. 36, 447 (1908); zitiert nach Remen.
Meyers und Fine: J. of biol. Chem. 12 (1912), 20 und 21 (1915) zitiert nach Remen.
Neubauer-Huppert: Analyse des Harns, Band I 1910
Neubauer: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Band V, 1928
Oppenheimers Handbuch der Biochemie II. Auflage 4, 321 (1925)
Pekelharing und van Hoogenhuyze: Hoppe-Seylers Zeitschr. 69, 395 (1910)
Read: J. of biol. Chem. 42, 281 (1921)
46, 281 (1921); zitiert nach Remen.
Remen: Zeitschr. f. gesamte exp. Med. 80, 238 (1931)
Rona: Praktikum der physiologischen Chemie II. Teil, 1929
Schenk: Arch. exp. Path. und Pharm. 95, 45 (1922)
Schiff und Balint: Arch. f. Kinderheilkde. 69, 439 (1921)
Scholz: Zeitschr. f. exp. Path. und Therap. 2, 271 (1905)
Schumann: Zeitschr. f. exp. Med. 79, 145 (1931)
Steinitz und Steinfeld: Zeitschr. exp. Med. 79, 318 (1931)
Stuber und Rußmann: Biochem. Zeitschr. 143, 221 (1923)
Takahasi: ref. Kongreß Zbl. für innere Med. 45, 750 (1926)
Twort und Mellanby: J. of Phys. 44, 43 (1912); zitiert nach Eimer.
Voit: Zeitschr. f. Biol. IV (1868)

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Georg Frölich, evangelischer Konfession, in Singen/Thüringen am 1. Dezember 1907 als Sohn des Pfarrers Gustav Frölich und seiner Frau Martha, geb. Kabis. Nach dem Besuch der Volksschule in Singen und nach weiterem Privatunterricht bei meinem Vater besuchte ich von Ostern 1921 das Humanistische Gymnasium in Schleusingen. Dort erhielt ich im März 1928 das Zeugnis der Reife. Zu Beginn des S. S. 1928 bezog ich die Universität Marburg um Zahnheilkunde zu studieren, wo ich während meiner ganzen Studienzeit blieb. Im Oktober 1929 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Nach weiteren vier Semestern legte ich die zahnärztliche Staatsprüfung mit dem Prädikat »sehr gut« ab.